

Thesis

GIESSEN

1966

Aus der Frauenklinik der
Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. R. Kepp

Serologische Untersuchungen zum
Nachweis fetaler korpuskulärer Elemente
im mütterlichen Blutkreislauf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Joachim Plock
aus
Watzenborn-Steinberg

Gießen 1966

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Frauenklinik der
Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. R. Kepp

Serologische Untersuchungen zum
Nachweis fetaler korpuskulärer Elemente
im mütterlichen Blutkreislauf

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Hans Joachim Plock
aus
Watzenborn-Steinberg

Gießen 1966

Dekan: Prof. Dr. H.-D. Cremer

Referent: Prof. Dr. G. Oehlert

Correferent: Prof. Dr. H.-G. Lasch

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Dezember 1966

Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung

I. Transplacentare Passage fetaler Blutelemente in der medizinischen Forschung

Fetomaternale Transfusion in praktischer Hinsicht

I. Verfahren zum Nachweis fetaler Blutelemente im mütterlichen Blutkreislauf

a) Indirekte Verfahren

b) Direkte Verfahren

1. Ausstrichmethode

2. Differentialhämolyse

3. Gemischtagglutination

4. Nachweis isotoopenmarkierter fetaler Ery- throzyten

5. Differentialagglutination

aa) Prinzip

bb) Nachteile

cc) Vorteile

B) Fragestellung und Versuchsanordnung

Methodik und Beschreibung der Versuchsanordnung

C) Ergebnisse

D) Diskussion

E) Zusammenfassung

F) Literaturverzeichnis

A) Einleitung

I. Transplazentare Passage fetaler Blutbestandteile in der medizinischen Forschung

Erste Untersuchungen über die Möglichkeit einer Plazentapassage für fetale Blutelemente sind bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts von M a f e l s und M o l e s c h o t t versucht worden. In jüngster Zeit haben V o l k h e i m e r und J o h n durch tierexperimentelle Untersuchungen nachgewiesen, daß der diaplazentare Übertritt großkorpuskulärer Elemente bis zu einer Größe von 70 bis 110 μ im Durchmesser im Modell möglich ist. Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen scheint der Übergang durch das Kapillarsystem rein mechanischer Natur zu sein (V o l k h e i m e r und J o h n). Die menschliche Plazenta kann nach den Untersuchungen von N a t a n - L a r r i e r und G r i m m a r d - R i c h a r d durch Vorbehandlung mit gallesäuren Salzen und ölsäurem Natrium für artfremdes Eiweiß durchgängig gemacht werden. Eine reversible Steigerung der Plazentapermeabilität nach Injektion von Chloroform oder Chlorel wird von K o l o s c h o beschrieben.

Die Tatsache, daß diaplazentare Blutübertritte zwischen Mutter und Kind auf Grund von Plazenta- und Gefäßläsionen auf traumatischer Grundlage möglich sind, ist seit 1948 bekannt, als W i e n e r erstmals darauf aufmerksam machte, daß ein Kind unter der Geburt durch Eröffnung plazentarer Gefäße schwere Blutverluste erleiden kann. W i e n e r unterschied manifeste von okkulten Blutungen. Die Möglichkeit einer okkulten Blutung in den mütterlichen Kreislauf war zunächst hypothetisch und konnte erst 1954 von C h o w n durch die Bestimmung von fetalem Hämoglobin im mütterlichen peripheren Venenblut bewiesen werden, nachdem W i c k s t e r 1953 eine okkulte Blutung in den mütterlichen Blutkreislauf auf Grund einer eigenen Beobachtung wahrscheinlich gemacht hatte. C h o w n bezeichnete den Übertritt fetalen Blutes in den Kreislauf der Mutter als fetomaternale Transfusion. C o l e b a t c h, P i t t und M a d i s o n; B e r u m, L o y d und T a l b o t; O' C o n n o r, O e h l e r t und Mitarbeiter, S h i e l d s, V o h l und S u s s m a n; B r o m b e r g, S a l z b e r g e r und A b r a h a m o v sowie B e n z, P r e i s s i e r und B e t k e wiesen anhand zahlreicher Fälle auf die Bedeutung der okkulten Blutungen hin. Auf die Entstehung des posthämorrhagischen Schocks

als Folge einer okkulten Blutung, die sowohl nach außen als auch in den mütterlichen Blutkreislauf erfolgen kann, machten insbesondere Wickster; Novak; Klees und Schlagetter sowie Oehlert und Michel, in jüngster Zeit auch Biro und Fourier, Pauli, Chantraine, Devin-Genet und Salmon an Fällen von hochgradiger postpartaler oligämischer Anämie bei Neugeborenen aufmerksam.

Bei Zwillingsschwangerschaften und Bestehen eines sogenannten dritten Kreislaufs kann es auf Grund von Blutvolumenverschiebungen von einem Zwilling in den anderen zum posthämorrhagischen Schock des einen Zwilling kommen. Bei symmetrischen Verhältnissen erfolgt der Blutaustausch gleichmäßig d.h. die Zwillinge transfundieren sich gegenseitig gleiche Mengen Blut. Bei Asymmetrie des dritten Kreislaufs sind die Nabelgefäße des einen Zwilling erweitert, so daß dieses Kind vermehrt Blut in das andere Kind hinein verliert (Klinberg, Jones, Allen und Dempsey; Bergstedt; Koch sowie Lehnendorff; Betke, Deibel und Schlicht). Für die Diagnose einer fetomater-nalen Transfusion muß der Nachweis einer reinen Blut-

volumenverschiebung vom Kind zur Mutter erbracht sein. Dabei können die Kinder erhebliche Blutverluste erleiden. Nach neueren Arbeiten von P e a r s o n und D i a m o n d können Mengen bis zu 335 ml, allerdings im Verlaufe mehrerer Wochen in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Bei der akuten Blutung zeigen die Neugeborenen die Symptome des Schocks: Hochgradige Hautblässe, oberflächliche Atmung, Bewegungsarmut, abgesunkene Hämoglobinwerte und verminderte Erythrozytenzahlen, Nichtansprechen auf Sauerstoff (im Gegensatz zur Asphyxia pallida). Nach S h i l l e r ist die Diagnose des posthämorrhagischen Schocks durch okkulte Blutung in den mütterlichen Kreislauf gesichert, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Klinischer Befund, erhöhter Bilirubinspiegel im Serum der Mutter unmittelbar nach der Geburt mit nachfolgendem steilen Abfall, erhöhte Konzentration von fetalem Hämoglobin im mütterlichen peripheren Kreislauf und histologisch nachgewiesene kernhaltige Erythrozyten in den mütterlichen Bluträumen der Plazenta. W e i p p l und G a m p e r sowie L e h n d o r f f schlugen Einteilungsmöglichkeiten in ähnlicher Weise vor, ohne besondere Gesichtspunkte hervorzuheben.

Auf die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Kompli-

kationen der Schwangerschaft durch wiederholte Aborte und Totgeburten und Immunisierungsvorgängen bei der Mutter wiesen als erste L e v i n e, K a t z i n und B u r n h a m 1941 hin, nachdem sie atypische Agglutinine in eine Reihe entsprechender Fälle nachgewiesen hatten. Sie sahen diese Vorgänge als Ursache des Morbus haemolyticus neonatorum an und vermuteten, daß die Agglutinine im mütterlichen Blutkreislauf unter bestimmten Bedingungen und zu einer bestimmten Zeit fähig seien, die Plazentarschranke zu durchdringen und die mannigfachen Manifestationen des Morbus haemolyticus neonatorum herbeizuführen.

Antikörper, die postpartal bei der Mutter erstmalig aufgetreten sind, wies W i e n e r 1948 nach und machte darauf aufmerksam, daß ursächlich eine, wenn auch geringe diaplazentare Transfusion vom Kind zur Mutter etwa vier Monate vor dem Auftreten der nachgewiesenen Antikörper stattgefunden haben muß. Ähnliche Untersuchungen führte später C h o w n durch. Ihm gelang bei mehreren rh-negativen Müttern ungefähr 3 Wochen post partum der Nachweis von Rh-Antikörpern. Erfolgte daraus, daß etwa 3 bis 4 Monate vor der Geburt kindliche Erythrozyten in den Kreislauf der Mutter übergetreten sein mußten.

Nach B i c k e n b a c h und K i v e l kann die Sensibilisierung der Mutter durch interplazentare Rhexisblutung aus fetalen Gefäßen in den intervillösen Raum erfolgen. Nach Ansicht von B i c k e n b a c h und K i v e l; O n n i s; T h o m s e n sowie K l i n e unterliegt die Plazenta während der Schwangerschaft einem Alterungsprozeß, der sich in Zotten-einrissen, Gefäßveränderungen und Nekrosen manifestiert und zu einer zunehmenden Permeabilität der Plazenta führt und Diapedeseblutungen in die Zwischenzottenräume ermöglicht (B i c k e n b a c h). Auch B i l l i c h hält die Plazentaschranke für fetale Erythrozyten nicht für unüberwindlich. Auf Grund der Untersuchungen von G. M a r t i u s erfolgt bei einer Erstsensibilisierung der Übertritt kindlichen Blutes durch die Plazenta unter der Geburt per rhexin, während bei späteren Schwangerschaften die fetalen Erythrozyten infolge der auf Grund der Antigen-Antikörperreaktion zunehmenden Permeabilität die Plazenta per diapedesin überwinden und bereits während der Schwangerschaft die Sensibilisierung bewirken.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Autoren läßt sich nach Ansicht von H ö r m a n n nie die Möglichkeit ausschließen, daß es sich beim Nachweis kindlicher

Erythrozyten im intervillösen System um Folgen von Gefäßeinrissen im Verlauf der Plazentarperiode oder um Artefakte bei der histologischen Aufarbeitung handelt. Auch M i t t e l s t r a s s und H o r s t konnten bei Untersuchungen mit radioaktivem Phosphor (P32) an 40 Spontan- und pathologischen Geburten in keinem Fall einen Übergang fetaler Erythrozyten nachweisen.

Eine gegenüber der Norm herabgesetzte Permeabilität der Plazenta bei Präeklampsie und experimenteller Epilepsie im Tierversuch wurde von M i t t e l s t r a s s und G r u h n beschrieben.

II. Verfahren zum Nachweis fetaler Erythrozyten im mütterlichen Blutkreislauf

Zum Nachweis fetaler Blutelemente, insbesondere von Erythrozyten, im peripheren mütterlichen Blutkreislauf sind indirekte und direkte Verfahren möglich.

Das fetale Hämoglobin unterscheidet sich physikalisch-chemisch in vieler Hinsicht vom adulten Hämoglobin: Molekulargewicht, Eiweißstrukturunterschiede (P a u l i n g, I t a n o, S i n g e r und W e i l l s;

H u i s m a n), Löslichkeit (J o p e ; O ' B r i e n), Aminosäurezusammensetzung (P o r t e r und S a n g e r ; S c h e n k ; H u i s m a n), Kristallstruktur (B e t k e), Immunologische Spezifität, Sauerstoffdissoziation (B e t k e) und Sauerstoffaffinität (B a r c r o f t ; T u r n b u l l und W a l k e r).

Die chemischen Nachweismethoden stützen sich heute in erster Linie auf die seit 1866 bekannte Tatsache, daß fetales Hämoglobin im sauren und alkalischen Milieu widerstandsfähiger ist, sich also schwerer aus dem Zellstroma herauslösen läßt, als das Hämoglobin der Erwachsenen (K ö r b e r). 1888 führte v o n K r ü g e r entsprechende Versuche mit Kalilauge durch.

Die quantitative Bestimmung von fetalem Hämoglobin durch Alkalidenaturierung wurde von B i s c h o f f und S c h u l t z e (1926) und H a u r o w i t z (1930) entwickelt. Die heute am meisten benutzten Verfahren wurden von B r i n k m a n n und J o n x i s , von S i n g e r , C h e r n o f f und S i n g e r sowie B e t k e angegeben. In jüngerer Zeit sind diese Untersuchungsmethoden wesentlich verfeinert worden und lassen eine weitgehende quantitative Genauigkeit der Ergebnisse erwarten (B e t k e , K l e i h a u e r ;

Drescher, Künzer; Oehlert und Michael).

Ferner wurden zur Bestimmung von fetalem Hämoglobin ein spektrographisches Verfahren (J o p e) und eine kombinierte spektrographische Alkalidenaturierungs-
methode (B e a v e n , E l l i s und W h i t e) ausgearbeitet. Von C h e r n o f f wurde daneben eine rein immunologische Nachweismöglichkeit angegeben, die durch quantitative Präzipitierung mit Hb-F-Antiseren eine Feststellung von äußerst geringen Mengen fetalen Hämoglobins erlaubt. Der Nachweis von fetalem Hämoglobin ist auch durch Stärkegel-Elektrophorese (O w e n und G o t), durch Kolumnenchromatographie (H u i s m a n und P r i n s) und die Hochspannungselektrophorese (K ü n z e r) möglich.

Als direkter optisch sichtbarer Nachweis von fetalem Hämoglobin ist zunächst die Ausstrichmethode zu nennen. Bis dahin waren alle bekannten Verfahren nur an Hämolyisaten möglich. K l e i h a u e r und B a t k e führten, nachdem an den fixierten Blutaussstrichen sämtliche Versuche mit rein färberischen Verfahren fehlgeschlagen waren, unter Anlehnung an die Untersuchungstechnik von Leukozyten eine Andauung der fixier-

ten Ausstriche mit Pepsin im Zitronensäurephosphatpuffer bei einem pH von 3.12 bis 3.2 und anschließende Färbung nach Giemsa durch. Als Beweis dafür, daß die verschiedenen Hämoglobinformen nicht durch verschiedene Stromastrukturen der Erythrozyten leichter herauslösbar sind, wiesen die Autoren die differente Eluierbarkeit auch mit Hilfe der Elektrophorese nach. Die gefärbten Blutausstriche zeigten im mikroskopischen Bild die fetales Hämoglobin enthaltenden Erythrozyten als rote Scheiben deutlich sichtbar im Vergleich zu den nur Schatten gebenden adulten Zellen (sog. Ghosts). Diese an sich genaue Darstellung, eine fetales Hämoglobin enthaltende Zelle kann mit Sicherheit unter tausend adulten Zellen erkannt werden, birgt einige, wenn auch selten auftretende und bei sorgfältiger Durchführung der Untersuchungstechnik vermeidbare Fehlermöglichkeiten in sich. Überalterte Blutausstriche können zu Veränderungen im Sinne schwierigerer Eluierbarkeit führen. Das Verfahren kann versagen, wenn reichlich Retikulozyten und Erythroblasten wegen der in diesen Zellen vorhandenen Polychromasie im Ausstrich vorkommen, ferner ist zu bedenken, daß fetales Hämoglobin nicht unbedingt dem kindlichen Kreislauf entstammen muß, sondern von der Mutter selbst unter dem Einfluß der hormonellen Umstellung in der Schwangerschaft ge-

bildet worden sein könnte (C h e r n o f f und R u c h n a g e l; B e t k e und K l e i h a u e r; O e h l e r t, M i c h e l und M o h r m a n n; H u i s m a n sowie B r o m b e r g, S a l z b e r g e r und A b r a h a m o v). Mit Hilfe der Ausstrichmethode wurde ferner der Beweis erbracht, daß eine scharfe Trennung zwischen fetalen und postfetalen Erythrozyten hinsichtlich der eingeschlossenen Hämoglobin-form nicht immer existiert, so daß es neben nur fetales oder nur adultes Hämoglobin enthaltenden Zellen auch solche mit beiden Hämoglobinformen in jeweils wechselnder Menge gibt (B e t k e und K l e i h a u e r; Z i l l i a c u s). Ebenfalls von B e t k e und K l e i h a u e r wurde eine modifizierte Ausstrichmethode angegeben. Peripheres mütterliches Venenblut wird auf einen Objektträger ausgestrichen. Der Ausstrich wird 5 Minuten lang in 80% Äthylalkohol fixiert und nach Wässerung getrocknet. Anschließend erfolgt Färbung mit Hämatoxylin und nach erneuter Wässerung eine fünfminütige Behandlung mit 0.1% Erythrosinlösung, danach Trocknung. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnten die Autoren bei Frauen in 30% der Fälle vor der Geburt und in 70% der Fälle unmittelbar nach der Geburt fetales Hämoglobin enthaltende Erythrozyten nachweisen. Recht gute Ergebnisse bekommt man nach Angaben der gleichen Autoren

auch durch Mikrophotographie dieser Ausstriche in der Wellenlänge der Soretbande und nach Überzug der Objektträger mit einem Collodiumhäutchen bei elektronenoptischen Aufnahmen.

Eine Methode des direkten Nachweises stellt ferner die Untersuchung mit isotopenmarkierten Erythrozyten dar. S c h l e g e l und B ö t t n e r arbeiteten als erste damit und benutzten c^{14} zur Bestimmung der Überlebenszeit transfundierter Erythrozyten. M e n g e r t, R i g h t s, B a t e s, R e i d, W o l f und N a b o r s injizierten zunächst Spendern der Blutgruppe O radioactives Eisen ($Fe\ 59$) intravenös. Nach 10 Tagen entnahmen die Autoren diesen Personen Blut, präparierten die Erythrozyten und injizierten sie schwangeren Frauen etwa 10 Tage vor dem erwarteten Geburtstermin intravenös. Das nach der Geburt untersuchte Nabelschnurblut wies in 84.4% der Fälle radioaktive Erythrozyten auf. Auch N a e s l u n d und N y l i n konnten bei Versuchen mit $P\ 32$ und $Fe\ 59$ den transplazentaren Übertritt von Erythrozyten nachweisen. C l a r k und J a c o b y untersuchten 18 rh-negative Frauen. Sie entnahmen den Schwangeren etwa eine Stunde ante partum Venenblut, markierten es mit $Cr\ 51$ und injizierten es unmittelbar post partum retrograd durch die Nabelschnur

in die Plazenta. Druck- und Volumenverhältnisse waren so berechnet, daß mit einem Eintritt des injizierten Blutes in die Zottenbäumchen gerechnet werden konnte. Bei Kontrolluntersuchungen eine und acht Stunden nach der Injektion wurden in drei der Fälle radioaktiv markierte Erythrozyten im peripheren mütterlichen Blut gefunden.

Weiterhin bieten sich serologische Methoden an. Die direkten Verfahren umfassen die Differentialhämolysen, die Gemischtzellagglutination und die Differentialagglutination. 1911 wurde von T o d d und W h i t e die Differentialhämolysen angegeben, bei der nach der Hämolysen der Empfängerzellen die Spenderzellen ausgezählt werden. Diese Methode hat den Vorteil, daß Agglutinate die Auszählung nicht stören können.

A s h b y unternahm 1919 als erster Versuche mit der Differentialagglutination, um Ausschlüsse über das Schicksal und die Überlebensdauer transfundierter Erythrozyten zu erhalten. Später wurde das A s h b y'sche Verfahren von D a c i e und M a l l i s o n wesentlich, vor allem durch Verwendung von hochwertigeren Seren, verbessert. Mit einem Antiserum, das dem Agglutinogen der Empfängererythrozyten entsprach, schied

A s h b y bei der indirekten Methode der Differentialagglutination die Empfängererythrozyten aus und stellte die Zahl der nichtagglutinierten Spenderzellen fest. Bei der direkten Methode verwandte er das Antiserum, das gegen die Agglutinogene der Spendererythrozyten gerichtet war und diese agglutinierte. In diesem Fall blieben die Empfängererythrozyten unagglutiniert. Fehlerquellen der A s h b y' schen Methode lagen besonders in den inadäquaten experimentellen Mengenverhältnissen, da die Mengen der agglutinablen und nichtagglutinablen Zellen von vornherein nicht genau bekannt waren. Weiterhin konnten die in unterschiedlichen Mengen im peripheren Blutkreislauf enthaltenen nichtagglutinablen Zellen zu einer falschen Beurteilung des Auszählungsergebnisses führen (E a d i e und B r o w n). In jüngerer Zeit arbeiteten auch G u n s o n, C h o w n sowie M o h r m a n n mit der Differentialagglutination. C h o w n gelang der Nachweis eines transplazentaren Übertrittes fetaler Erythrozyten in den Kreislauf der Mutter, indem er in 5 bis 10% der untersuchten Fälle kindliche Zellen im peripheren mütterlichen Venenblut feststellte. M o h r m a n n konnte dieses Ergebnis mit geringfügig abweichenden Resultaten weitgehend bestätigen.

Der serologische Nachweis kindlicher Erythrozyten gelingt jedoch nur, wenn diese nicht sofort nach Über-treten in den mütterlichen Kreislauf durch Einwirkung mütterlicher Isoagglutinine zerstört werden (G u n - s o n ; C h e w n).

Genauer und empfindlicher ist nach Ansicht von B e t - k e und K l e i h a u e r zur quantitativen Erfas-sung kindlicher Blutbeimischung im mütterlichen Blut jedoch die chemische Bestimmung des fetalen Hämoglobins während der Nachweis kindlicher Zellen durch die Aus-strichmethode qualitativ eindeutiger ist (B e t k e und K l e i h a u e r). Insbesondere kann bei Hb-F-Werten, die an der Grenze des Normbereichs liegen, für die Klärung einer eventuell unter der Geburt entstan-denen Sensibilisierung der Mutter der qualitative Nach-weis Hb-F-haltiger Zellen durch die Ausstrichmethode entscheidende Bedeutung erlangen, wenn nämlich bei che-mischer Bestimmung des fetalen Hämoglobins noch Normal-werte gefunden werden (B e t k e und K l e i h a u - e r).

B) Fragestellung, Methode und Versuchsanordnung

Die vorliegenden Untersuchungen wurden unternommen, um darzustellen, ob mit Hilfe der Differentialagglutination fetale Erythrozyten unmittelbar nach der Geburt im mütterlichen peripheren Blutkreislauf nachgewiesen werden können. Untersucht wurde das periphere Venenblut von Müttern ohne Rücksicht auf den Geburtsverlauf, auf die Parität der Mütter, das Alter der Mütter und Komplikationen unter der Geburt.

Das Verfahren kann dann benutzt werden, wenn unterschiedliche Blutgruppenantigene bei Mutter und Kind vorhanden sind. Hierbei spielt es grundsätzlich keine Rolle, in welchem Blutgruppensystem unterschiedliche Antigene vorkommen und zur Differenzierung der fetalen von den adulten mütterlichen Erythrozyten benutzt werden, wenn auch methodische Schwierigkeiten bei den Systemen Lewis, Lutheran, Duffy und dem P-System die Differenzierung im klassischen System, dem Rhesus-, dem MNSs- und Kell-Cellano-System geeigneter erscheinen lassen. In den vorliegenden Untersuchungen wurde das am längsten bekannte und am eingehendsten studierte ABO-System benutzt.

Mit Hilfe der Differentialagglutination können fetale Erythrozyten, die sich in mindestens einer Blutgruppeneigenschaft von den mütterlichen unterscheiden durch das entsprechende Antiserum im peripheren mütterlichen Blutkreislauf agglutiniert werden.

Folgende Verfahren wurden angewandt:

Indirekte Methode: 0.1 ml mütterliches Venenblut, aus der Cubitalvene entnommen, wurde im Verhältnis 1:50 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, also mit 5 ml. 0.2 ml dieser Aufschwemmung wurden mit 0.2 ml des Antiserums, das dem im mütterlichen Blut vorhandenen, beim Kind fehlenden Agglutinogen entspricht, zusammengebracht. Es wurden die handelsüblichen Antiseren von Behring und Asid verwandt. Röhrchen mit 0.9% Kochsalzlösung ohne Serumzusätze wurden zur Kontrolle mitgeführt. Die Röhrchen wurden verschlossen und blieben eine Stunde bei Zimmertemperatur (18-20° C) stehen. Anschließend wurden sie eine Minute lang bei 1500 U/min. zentrifugiert und danach geschüttelt. Die gröberen Agglutinate sinken auf den Boden des Röhrchens. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und nochmals eine Minute lang bei 1500 U/min. zentrifugiert und dann leicht geschüttelt. Ein Tropfen der Lösung wurde nun auf einem Objektträger ausgestri-

chen und auf nichtagglutinierte Erythrozyten angesehen. Die Zellen wurden in einer Thoma-Zeiss' schen Zählkammer ausgezählt.

Direkte Methode: 0.1 ml mütterlichen Venenblutes wurden im Verhältnis 1:50 mit 0.9% Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 0.2 ml dieser Lösung wurden mit der gleichen Menge des Antiserums versetzt, das sich gegen ein beim Kind vorhandenes, der Mutter fehlendes Agglutinogen richtet. Zur Kontrolle wurden auch hier Röhrchen ohne Serumzusätze mitgeführt. Die Röhrchen wurden verschlossen und blieben ebenfalls mindestens eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Sie wurden anschließend eine Minute lang bei 1500 U/min. zentrifugiert und danach leicht geschüttelt. Ein Tropfen, der unteren Schicht der Lösung entnommen, wurde auf einen Objektträger ausgestrichen und als Nativpräparat auf Agglutinate angesehen.

Versuche mit Bestimmungen im Rhesus-System ergaben bei 13 Untersuchungen keine verwertbaren Ergebnisse. Im Unterschied zur Bestimmung im ABO-System sind im Rhesus-System neben kompletten auch inkomplette Antikörper verwendbar, die die Anwendung einer makromolekularen Suspensionsflüssigkeit erfordern. Charakteristisch

für das System ist das Fehlen von spontanen Antikörpern und die Leichtigkeit, mit der diese Antikörper als Folge einer Blutübertragung oder im Verlaufe einer Schwangerschaft im Blut einer rh-negativen Mutter bei Rh-positiver Frucht gebildet werden können. Die immunisierende Fähigkeit aller Antigene, die zu diesem System gehören, ist nicht gleich stark. Am ausgeprägtesten ist sie bei dem von Landsteiner und Wiener entdeckten Antigen D, das bei etwa 85% aller Menschen, die der weißen Rasse angehören, zu finden ist und das für 94-97% aller in diesem Rahmen auftretenden pathologischen Zustände verantwortlich ist. In den eigenen Untersuchungen wurde das im Handel befindliche Anti-D-Serum von Asid und als Suspensionsflüssigkeit 20% Rinderalbumin verwandt.

C) E r g e b n i s s e

Die nachstehend mitgeteilten Ergebnisse beziehen sich auf eine einmalige Bestimmung im A-B-O-System. Die Blutentnahme erfolgte 1/2 bis 1. Stunde post partum.

Das Durchschnittsalter der 90 untersuchten Mütter betrug 25,3 Jahre, wobei die jüngste Mutter 17 Jahre, die älteste 41 Jahre alt war. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung auf die verschiedenen Altersklassen.

Altersgruppe	Anzahl der Frauen
bis 20 Jahre	19
21 " 25 "	39
26 " 30 "	13
31 " 35 "	14
über 35 "	5

Tab. 1: Altersverteilung der untersuchten Mütter

Insgesamt wurde das Blut von 90 Müttern, entnommen bis maximal eine Stunde post partum, untersucht, davon 37 Fälle nach der indirekten, 53 Fälle nach der direkten

Methode der Differentialagglutination. Bei der indirekten Methode waren von vornherein unagglutinierte Zellen zu erwarten. Es wurden durchschnittlich 6.400 bis 18.000 unagglutinierte Zellen pro mm^3 nachgewiesen. Zahlen, die sich von den durch Austesten der Antiseren bei Normalpersonen gewonnenen Werten nicht unterscheiden. Ob es sich bei den nichtagglutinierten Erythrozyten um adulte oder fetale Zellen handelte, war nicht festzustellen. Eine Möglichkeit der Differenzierung wäre die zusätzliche Anwendung der Elutionsfärbemethode. Diese Kombination führt aber nach den Angaben von Mohrmann bislang zu nur unbefriedigenden Ergebnissen. Eine Ursache könnte man darin sehen, daß sich diese Zellen mit einer Serumschicht umgeben, die eine Färbung zunächst unmöglich macht.

Der Wert der indirekten Methode ist demnach von vornherein eingeschränkt, da ein bestimmter Prozentsatz der mütterlichen Erythrozyten ohnehin unagglutiniert bleibt. Die Beurteilung der mit der indirekten Methode gewonnenen Ergebnisse setzte somit voraus, daß vor dem transplazentaren Übertritt fetaler Erythrozyten die Mutter gegen das entsprechende Antiserum getestet werden müßte, um einen zahlenmäßigen Anhalt über die unagglutiniert bleibenden mütterlichen Erythrozyten in der Zeit vor

der Geburt zu gewinnen. Das bedeutet, daß man die Frau bereits vor der Schwangerschaft untersuchen müßte, eine Forderung, die sich aus äußeren Umständen nicht erfüllen ließ. Man kann die Schwierigkeit dadurch umgehen, daß man die in Frage kommenden Seren an nichtschwangeren Personen austestet. Hierbei ergibt sich, daß durchschnittlich 5.000 bis 18.000 Zellen pro mm^3 unagglutiniert bleiben, eine Zahl, die nach Ansicht von We a r n im Hinblick auf die Güte eines Serums annehmbar ist. In den eigenen Versuchen wurden Antiseren mit einem Mindesttiter von 1:64 verwandt. Die untere Grenze für die Verwertbarkeit eines handelsüblichen Serums wird mit etwa 50.000 unagglutiniert bleibenden Erythrozyten pro mm^3 angegeben.

Die mit der indirekten Methode gewonnenen Ergebnisse wurden daher dann als positiv gewertet, wenn die Zahl der unagglutinierten Zellen 20.000 pro mm^3 überschritt.

Mit dem direkten Verfahren gelang es 11mal typische Agglutinate nachzuweisen, das sind 20,7% der Fälle. Falsch positive Befunde können durch irreguläre und Kälteagglutinine verursacht sein, d.h. durch Faktoren bedingt sein, die außerhalb des Nachweissystems liegen. Durch die mitlaufenden Leerversuche wurden diese Mög-

lichkeiten in den eigenen Versuchen ausgeschaltet.

Die Tabelle 2 zeigt die Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse. Bei der direkten Methode bedeuten ++ eine eindeutige typische Agglutination = positives Ergebnis. (+) bedeutet ein wahrscheinlich positives Ergebnis, d.h. Agglutinate waren nachweisbar, aber nicht typisch. Inwieweit hier äußere Einflüsse verantwortlich waren, konnte nicht eruiert werden.

Bei der indirekten Methode wurden Zahlen mit über 20.000 unagglutinierten Erythrozyten als positives Ergebnis gewertet.

Die mit der indirekten Methode gewonnenen Ergebnisse entsprechen dem arithmetischen Mittelwert nach zweimaligem Auszählen.

Tab. 2 : Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse

Mr. Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Geburt	Dauer der Nachgeburts- periode	Besonderheiten unter d. Geburt	Blutgruppe d. Mutter	Verfahren	Ergebnis
1. M.J.	25	II	8 ⁴²	7'	--	O Rh	A Rh	direkt -
2. L.N.	27	II	2 ¹⁵	4'	--	O Rh	B Rh	direkt ++
3. U.R.	23	I	7 ⁵⁹	11'	--	O Rh	B Rh	direkt -
4. M.R.	24	I	5 ²⁹	10'	--	A Rh	O Rh	indirekt 12.000
5. R.P.	19	I	6 ³⁴	5'	Nachcürrettage	A Rh	O rh	indirekt 11.600
6. E.B.	37	III	2 ¹²	4'	--	A Rh	O Rh	indirekt 7.000
7. G.L.	23	I	3 ¹⁴	8'	--	B Rh	A Rh	direkt -
8. E.Z.	21	I	11 ⁵⁹	5'	--	A Rh	AB Rh	direkt ++
9. A.G.	32	III	7 ⁰¹	4'	--	A Rh	B Rh	direkt -
10. G.P.	34	III	8 ⁴⁹	13'	alte Sectionar- be, Cürrettage	A Rh	O Rh	indirekt 6.000
11. A.S.	37	VII	24 ²³	23'	Cürrettage	B Rh	O Rh	indirekt 8.800
12. E.K.	21	II	4 ⁵³	11'	--	A Rh	O rh	indirekt 5.600
13. E.S.	18	I	18 ⁵⁹	18'	--	B Rh	O Rh	indirekt 8.000
14. R.S.	20	II	6 ⁵⁵	10'	Atonie	O Rh	A Rh	direkt -
15. E.F.	25	III	6 ⁰¹	6'	--	A Rh	B Rh	direkt +

Fortsetzung Tabelle 2 :

Nr.	Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Geburt	Dauer der Nachgeburtsperiode	Besonderheiten unter d. Geburt d. Mutter	Blutgruppe	Verfahren	Ergebnis
16.	H.P.	34	III	12 ⁰⁵	10'	--	A Rh	B Rh direkt	-
17.	E.Z.	25	III	3 ³⁰	13'	--	O Rh	B Rh direkt	-
18.	R.B.	22	II	3 ²²	11'	--	A Rh	O Rh indirekt	6.400
19.	B.K.	21	II	1 ⁰⁰	5'	--	B Rh	O Rh indirekt	6.800
20.	L.S.	30	III	9 ⁰⁰	7'	--	O Rh	A Rh direkt	++
21.	A.H.	40	VII	35'	4'	--	A Rh	O Rh indirekt	10.000
22.	H.B.	27	I	13 ³⁹	10'	--	O Rh	A Rh direkt	-
23.	E.P.	22	I	14 ²⁵	14'	--	A Rh	AB Rh direkt	-
24.	I.B.	21	I	11 ³⁰	6'	--	O Rh	A Rh direkt	+
25.	I.S.	21	III	1 ²⁴	12'	--	A Rh	O Rh indirekt	7.200
26.	R.W.	24	VI	1 ⁰⁰	10'	Atonie	O Rh	A Rh direkt	++
27.	U.H.	20	I	8 ⁵⁶	5'	--	A Rh	O Rh indirekt	8.000
28.	R.H.	20	I	21 ²⁵	7'	--	A Rh	O Rh indirekt	9.200
29.	G.B.	24	I	2 ³⁰	15'	--	A Rh	O Rh indirekt	10.400

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Geburt	Dauer der Nachgeburtsperiode	Besonderheiten unter d. Geburt	Blutgruppe d. Mutter	Kindes ren	Verfah- Ergeb- nis
30.	u. T.	22	I	7 ⁰³	8'	Atonie	A Rh	O Rh	indirekt 36.400(+)
31.	A. H.	24	I	9 ²⁸	7'	--	O Rh	A Rh	direkt ++
32.	G. P.	17	I	2 ³⁵	7'	--	O Rh	A Rh	direkt -
33.	E. S.	20	II	6 ³⁰	4'	--	O Rh	A Rh	direkt -
34.	I. S.	38	III	3 ³⁶	1 ²⁷	Nachcürettage	O Rh	A Rh	direkt -
35.	B. P.	21	I	7 ²⁷	5'	--	B Rh	O Rh	indirekt 9.600
36.	H. K.	21	I	6 ¹⁵	15'	--	A Rh	O Rh	indirekt 6.400 ¹
37.	A. P.	19	I	3 ⁵⁹	10'	--	A Rh	O Rh	indirekt 12.000 ²⁶
38.	D. W.	21	II	6 ⁴⁵	7'	--	A Rh	O Rh	indirekt 8.000
39.	M. B.	22	II	8 ³⁴	6'	--	O Rh	A Rh	direkt -
40.	L. W.	25	II	6 ⁵⁰	4'	--	O Rh	A Rh	direkt -
41.	M. H.	34	I	6 ⁰⁰	8'	--	A Rh	O Rh	indirekt 17.800
42.	I. W.	20	I	5 ³⁵	11'	--	O Rh	A Rh	direkt -

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Geburt	Dauer der Nachgeburtsperiode	Besonderheiten unter d. Geburt	Blutgruppe Mutter d. Kindes	Verfahren	Ergebnis
43.	B.S.	20	II	1 ³⁹	13'	--	A Rh	0 Rh	indirekt 5.200
44.	H.R.	26	II	5 ⁰⁰	15'	---	0 Rh	A Rh	direkt -
45.	E.S.	26	I	3 ⁵⁵	9'	--	0 Rh	A Rh	direkt -
46.	A.Z.	29	III	8 ¹⁴	34'	Wehenkur	0 Rh	A Rh	direkt -
47.	M.H.	23	I	9 ¹⁵	27'	--	A Rh	0 Rh	indirekt 7.200
48.	M.V.	18	I	11 ⁰⁸	6'	--	A Rh	0 Rh	indirekt 8.800
49.	L.R.	32	IV	3 ⁰³	7'	--	A Rh	0 Rh	indirekt 9.200
50.	W.F.	27	II	5 ³⁸	5'	--	0 Rh	A Rh	direkt -
51.	I.P.	32	VII	12 ¹³	7'	--	0 Rh	A Rh	direkt -
52.	H.B.	33	III	13 ⁰⁰	7'	--	A Rh	0 Rh	indirekt 9.600
53.	H.M.	19	I	11 ⁵¹	4'	--	0 Rh	B Rh	direkt -
54.	E.G.	25	I	8 ⁰⁵	10'	--	A Rh	0 Rh	indirekt 8.800
55.	I.F.	34	VIII	5 ⁴¹	5'	Wehenkur	0 Rh	A Rh	direkt ++

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Geburt	Dauer der Nachgeburtsperiode	Besonderheiten unter d. Geburt	Blutgruppe d. Mutter	Blutgruppe d. Kindes	Verfahren	Ergebnis
56.	H.K.	24	I	7 ¹⁵	11'	Wehenkur	A Rh	O Rh	indirekt	6.400
57.	O.R.	25	I	14 ⁰²	8'	Wehenkur	O Rh	B Rh	direkt	-
58.	B.D.	33	III	3 ⁰⁰	10'	Wehenkur	A Rh	A Rh	direkt	-
59.	M.H.	21	I	16 ⁰⁰	10'	Atonie	O Rh	B Rh	direkt	++
60.	M.I.	24	II	2 ⁴²	3'	--	B Rh	O Rh	indirekt	19.000
61.	H.L.	23	II	4 ⁵⁶	9'	Atonie	A Rh	B Rh	direkt	-
62.	H.B.	41	II	8 ⁵¹	4'	Bracht, multiple Mißbildung.	A Rh	O Rh	indirekt	10.400
63.	O.L.	29	II	4 ⁰⁵	17'	--	A Rh	B Rh	direkt	-
64.	H.H.	2 20	I	13 ⁴⁰	5'	--	O Rh	A Rh	direkt	++
65.	U.W.	19	I	6 ³⁷	6'	--	O Rh	B Rh	direkt	-
66.	M.L.	33	II	6 ¹⁴	11'	--	O Rh	A Rh	direkt	-
67.	P.W.	30	II	5 ¹⁵	10'	--	O Rh	A Rh	direkt	-
68.	M.J.	24	II	3 ⁰⁸	11'	--	B Rh	O Rh	indirekt	6.000

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Geburt	Dauer der Nachgeburtsperiode	Besonderheiten unter d. Geburt	Blutgruppe d. Mutter	Blutgruppe d. Kindes	Verfahren	Ergebnis
69.	W.B.	21	II	4 ⁵⁷	5'	--	O Rh	B Rh	direkt	-
70.	R.B.	18	I	2 ⁵⁷	7'	--	B Rh	O Rh	indirekt	8.400
71.	E.H.	27	III	4 ³²	3'	--	O Rh	A Rh	direkt	-
72.	G.S.	35	III	6 ⁰⁰	8'	--	O Rh	A Rh	direkt	-
73.	H.G.	20	I	9 ²⁵	5'	--	B Rh	O Rh	indirekt	11.200
74.	E.E.	24	I	8 ¹⁵	13'	--	O Rh	A Rh	direkt (+)	-
75.	B.J.	35	V	1 ⁵⁶	6'	--	O Rh	A Rh	direkt	-
76.	R.W.	23	II	4 ²⁷	7'	--	A Rh	O Rh	indirekt	6.400
77.	I.J.	24	III	8 ³⁹	9'	--	O Rh	B Rh	direkt	-
78.	H.D.	26	I	14 ⁴³	5'	Vakuumentraktion	A Rh	O Rh	indirekt	20.000
79.	I.H.	18	I	9 ⁰⁵	10'	--	O Rh	A Rh	direkt	-
80.	K.G.	19	I	12 ¹²	18'	Wehenkur	O Rh	A Rh	direkt	-
81.	G.S.	26	II	4 ³⁰	15'	--	O Rh	A Rh	direkt	-

Fortsetzung Tabelle 2:

Nr.	Name	Alter d. Mutter	Parität	Dauer d. Nachgeburts- Geburt periode	Besonderheiten unter d. Geburt	Blutgruppe d. Mutter d. Kindes	Verfah- ren	Ergeb- nis
82.	J.G.	32	V	-	Sectio	A Rh	O Rh	indirekt 24.000(+)
83.	E.O.	24	I	7 ²⁰ 35'	--	B Rh	O Rh	indirekt 6.800
84.	A.S.	23	I	7 ⁰⁰ 6'	--	O Rh	A Rh	direkt -
85.	M.S.	22	II	3 ⁴⁷ 5'	--	B Rh	A Rh	direkt -
86.	L.R.	32	I	8 ¹⁷ 15'	--	O Rh	A Rh	direkt -
87.	L.B.	24	I	8 ⁵⁶ 9'	--	A Rh	O Rh	indirekt 28.000(+)
88.	O.J.	20	II	7 ³³ 12'	--	O Rh	A Rh	direkt -
89.	S.H.	27	III	8 ⁴⁵ 23'	--	O Rh	A Rh	direkt -
90.	I.P.	23	II	6 ⁵⁷ 10'	--	O Rh	A Rh	direkt -

Die Verteilung der positiven Fälle bezüglich der Parität wird in Tabelle 3 wiedergegeben.

Parität	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Anteil am Gesamtmaterial	39	27	16	1	2	1	3	1
positive Fälle	9	1	2	-	1	1	-	1

Tab. 3: Verteilung der Fälle bezüglich der Parität

Eine Aufschlüsselung der Fälle nach Blutgruppen bei Mutter und Kind zeigt die folgende Tabelle.

Mutter	A		B		AB		O	
Kind	Gesamt Fälle	pos. Ergeb.	Ges. Fälle	pos. Ergeb.	Ges. Fälle	pos. Ergeb.	Ges. Fälle	pos. Ergeb.
A	-	-	2	-	-	-	34	7
B	5	1	-	-	-	-	9	2
AB	3	1	-	-	-	-	-	-
O	28	4	9	-	-	-	-	-

Tab. 4: Blutgruppenkonstellationen bei Mutter und Kind

Tabelle 4 enthält direkte und indirekte Fälle.

Die vordere Ziffer bedeutet die in dieser Blutgruppenkonstellation insgesamt untersuchten Fälle, die hintere Zahl die davon positiven Ergebnisse. Es zeigt sich, daß die positiven Resultate aufgeschlüsselt nach den einzelnen Blutgruppenkonstellationen in ihrer Relation nicht divergieren.

Unter den 90 Frauen waren 7 rh-negative Mütter, bei denen in 2 Fällen ein positives Ergebnis erzielt wurde. Bei 16 Frauen dauerte die Geburt 12 Stunden und länger an. Hier wurden in 4 Fällen fetale Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf nachgewiesen.

D) D i s k u s s i o n

Die Beurteilung der mit dem indirekten Verfahren der Differentialagglutination zum Nachweis fetaler Erythrozyten im mütterlichen peripheren Blutkreislauf gewonnenen Ergebnisse der eigenen postpartal durchgeführten Untersuchungen ist schwierig, da die Zahl eventuell übergetretener Erythrozyten in den durch Austesten der Seren gegen das Blut von Normalpersonen festgestellten Schwankungsbereich von unagglutiniert bleibenden Zellen

fällt. Inwieweit es sich bei den einzelnen Erythrozyten um kindliche Zellen handelt, läßt sich nicht genau festlegen, da ein zuverlässiges Verfahren zur Kenntlichmachung desselben bislang nicht existiert (M o h r m a n n).

Man kann aber mit Sicherheit annehmen, daß bei einer überdurchschnittlichen Anzahl freier unagglutinierten Zellen unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen bei Verwendung des Antiserums der gleichen Firma und derselben Charge ein Übertritt fetaler Zellen erfolgt sein muß. Im übrigen kann es sich bei den nichtagglutinierten Zellen um ältere, in ihrer Agglutinationswertigkeit herabgesetzte mütterliche Erythrozyten handeln, die man aber wenigstens zum Teil durch stärkere Antiseren noch erfassen könnte (S c h l e g e l und B ä t t n e r). Es dürfte also kaum möglich sein, ein Verschwinden fetaler Erythrozyten, deren Menge G u n s o n mit durchschnittlich 0.5% der mütterlichen Zellen zur Zeit der Geburt angibt, zu beobachten, wenn auch der Autor eine allmähliche Abnahme der Anzahl nichtagglutinabler Erythrozyten im Laufe mehrerer Wochen post partum feststellte.

Eine Fehlerquelle des indirekten Verfahrens kann außer-

dem darin bestehen, daß nichtagglutinierte Zellen durch mechanische oder thermoelektrische Kräfte an Agglutinate angeheftet werden und dadurch der Zählung entgehen. Mit dem indirekten Verfahren könnte man also nur dann zu brauchbaren Ergebnissen kommen, wenn man anschließend durch die Elutionsfärbetechnik mütterliche und kindliche Erythrozyten optisch trennen könnte.

Die Untersuchungen mit der direkten Methode hingegen lassen zuverlässige Ergebnisse erwarten. Bei den Untersuchungen im ABO-System könnte man annehmen, daß die kindlichen Erythrozyten sofort nach dem Übergang ins mütterliche Blut von den entsprechenden mütterlichen Isoagglutininen zerstört würden und damit dem serologischen Nachweis entgehen (G u n s o n ; C h o w n). Die Agglutinationswertigkeit der Agglutinogene des Neugeborenen ist im allgemeinen noch so gering (F i s c h e r), daß sie mit den im mütterlichen Serum vorhandenen Agglutininen noch nicht reagieren, jedoch auf stärkere Agglutinine, wie sie in Form der Antiseren bei den Untersuchungen verwendet wurden, ansprechen. Davon abgesehen ist der Zeitraum zwischen dem angenommenen transplazentaren Übertritt der kindlichen Zellen ins mütterliche Blut bei der Geburt und dem Zeitpunkt der Untersuchung bis eine Stunde post partum re-

lativ kurz.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zeigte die Plazenta keinerlei Defekt. Mutter und Kind waren gesund. Ein Faktor, der den Übertritt fetaler Erythrozyten begünstigen könnte, ist der physiologisch höhere fetale venöse Blutdruck in den Plazentagefäßen.

R e i l l y versuchte zudem nachzuweisen, daß durch die übliche Abklemmung des Nabels vor der Abnabelung und durch die nachfolgenden Uteruskontraktionen der Plazentarperiode der Blutdruck der fetalen Plazentagefäße derart gesteigert würde, daß fetale Erythrozyten geradezu in den mütterlichen Kreislauf gepreßt würden. Diese Theorie scheint aber in jüngster Zeit von S c o t t und F i n n widerlegt zu sein. Diese Autoren fanden jedenfalls bei einer großen Zahl von Entbindungen, bei denen einerseits in der üblichen Weise, andererseits das untere Ende der Nabelschnur abgeklemmt wurde, keinen nennenswerten Unterschied beider Gruppen bezüglich der Anzahl der übergetretenen fetalen Zellen.

In einer umfassenden Untersuchung hat B r o w n auf der Suche nach Faktoren, die für den Übertritt fetaler Blutelemente während der Schwangerschaft und unter der

Geburt verantwortlich sein können, in 50% der untersuchten Fälle fetale Erythrozyten im peripheren mütterlichen Kreislauf nachgewiesen. Das Blut wurde innerhalb von 24 Stunden post partum bei Müttern mit normalem Schwangerschaftsverlauf und komplikationsloser Geburt entnommen. Nur in 5.4% der positiven Fälle lag jedoch der prozentuale Anteil fetaler Zellen im mütterlichen Blut über 0.02% der mütterlichen. Das würde umgerechnet einem übergetretenen fetalen Blutvolumen von 1,0 ml entsprechen. Einzelheiten der angewandten Nachweismethode wurden von der Autorin nicht mitgeteilt. Sie stellte keine Relation zwischen der Anzahl übergetretener Erythrozyten und der Geburtsdauer, dem Alter der Mutter und der Parität fest. Dies wurde durch die eigenen Untersuchungen bestätigt. B r o w n beobachtete allerdings eine Abhängigkeit übergetretener fetaler Zellen von der Größe der Plazenta und dem Plazentargewicht. Unter 60 Patientinnen, deren Plazentagewicht über 680 g lag, waren in 61.7% der Fälle fetale Erythrozyten im mütterlichen Blutkreislauf nachzuweisen. Eigenartigerweise fand die Autorin in Fällen von ABO-Inkompatibilität mehr fetale Zellen im mütterlichen Blut als bei Blutgruppenverträglichkeit.

Lewi, Clarke, Queritat, Walter und Mayer konnten während der Schwangerschaft in 19% der untersuchten Fälle fetale Zellen im mütterlichen Venenblut nachweisen, unmittelbar nach der Geburt, der genaue Zeitpunkt wurde nicht angegeben, in 29% der Fälle. Die Autoren arbeiteten mit einer eigenen Ausstrichmethode. Nach Verdünnung des mit Oxalat versetzten mütterlichen Venenblutes fertigten sie die Ausstriche an. Dann wurden diese fünf Minuten lang mit K_2HPO_4 und Citrat getränkt. Anschließend erfolgte die Färbung nach May-Grünwald. Das der Anzahl übergetretener fetaler Zellen entsprechende Blutvolumen gaben die Autoren mit durchschnittlich 0.5 bis 1.0 ml an. Die eigenen, mit der direkten Methode der Differentialagglutination gewonnenen Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von Zipursky, Hull, White und Israels, die mit der einfachen Ausstrichmethode arbeiteten. Venöses mütterliches Blut versetzten sie mit einem Antikoagulans und verdünnten es im Verhältnis 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung. Nach Herstellung der Ausstriche erfolgte die Trocknung und Fixation in absolutem Alkohol und anschließend die Färbung nach May-Grünwald. Taylor und Kullman arbeiteten mit einem ähnlichen Verfahren, statt der Färbung nach May-Grünwald verwandten

sie die Wright'sche Färbung und kamen in 17% der Fälle zu einem positiven Ergebnis. Das mütterliche Venenblut wurde ebenfalls unmittelbar postpartal entnommen. In einem Fall, es handelte sich um Geburtsstillstand bei einer Erstgebärenden und anschließender Zangenentbindung, konnten die Autoren unmittelbar post partum in einer sehr großen Anzahl fetale Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf nachweisen. Im Blut von Frauen, die durch abdominale Schnittentbindung entbunden wurden, konnten die Autoren in keinem einzigen Fall kindliche Blutelemente finden.

W i m h ö f e r, S c h n e i d e r u n d L e i d e n b e r g e r stellten mit der Ausstrichmethode Untersuchungen an über die Menge übergetretener fetaler Erythrozyten bei Spontangeburt und Geburten mit geburtshilflichen Eingriffen und fanden heraus, daß bei 75.9% aller Geburten fetale Blutelemente, wenn auch meist in minimalen Mengen, in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt wurden. In 10.6% aller Spontangeburt und in 39.3% der Geburten mit operativen Eingriffen und Komplikationen ließen sich fetale Zellen im mütterlichen peripheren Blut in einem Volumen nachweisen, das etwa 0.04 bis 0.12 ml übergegangenen kindlichen Blutvolumens entspricht. Es besteht ein signifi-

kanter Unterschied beider Gruppen bezüglich der prozentualen Häufigkeit und der Quantität übergetretener fetaler Erythrozyten.

Bei den eigenen Untersuchungen waren 18 Frauen mit Komplikationen und geburtshilflichen Eingriffen unter der Geburt. Hier ließen sich fetale Erythrozyten in 6 Fällen im mütterlichen Venenblut nachweisen (33%). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von B r o w n konnten die eigenen Untersuchungen ebenfalls keinen Unterschied im Hinblick auf die Parität der Mutter und die Geburtsdauer aufzeigen. Bei lange andauernden Geburten lagen die positiven Ergebnisse nicht über der Norm. B r o w n fand keinen Unterschied bei rh-negativen Müttern im Vergleich zwischen Spontangeburt und Geburten mit geburtshilflichen Eingriffen. Hier lag die Menge eingeschwemmter fetaler Zellen sogar etwas unterhalb des Durchschnitts. Die Autorin wies auf die Möglichkeit hin, daß ein Zusammenhang mit einer bereits erfolgten Sensibilisierung der Mutter bei Rh-positivem Kind bestehen könnte. Bei rh-negativen Müttern, bei denen geburtshilfliche Eingriffe durchgeführt wurden, lagen die positiven Befunde über dem Durchschnitt. K e e n a n und P e a r s e kamen unter Anwendung der Ausstrichmethode nach K l e i h a u e r und

B e t k e zu einem annähernd gleichen Ergebnis: sie untersuchten das Blut von Müttern mit Spontangeburt in einer großen Serie und konnten fetale Zellen antepartal in 7% und unmittelbar postpartal in 19% der Fälle feststellen. Sie deuteten an, daß durch den physiologischen Vorgang der Wehentätigkeit und der Geburt bei sonst vollkommen normalen Verhältnissen der Übergang fetaler Erythrozyten verursacht werden kann. Die Autoren konnten bei ABO-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind in keinem Fall unmittelbar post partum fetale Zellen im peripheren mütterlichen Kreislauf nachweisen. Z i p u r s k y, P o l l o c k, N e e l a n d s, C h o w n und I s r a e l s arbeiteten nach einer modifizierten Ausstrichmethode nach B e t k e und K l e i h a u e r und wiesen in 15,8% von insgesamt 384 Fällen fetales Hämoglobin enthaltende Zellen im Ausstrich nach. Bei ABO-Inkompatibilität fanden sie selten fetale Zellen. Nach ihren Untersuchungen der quantitativen Bestimmung müssen nach Ansicht dieser Autoren mindestens 1,3 ml kindlichen Blutes in den mütterlichen Kreislauf übergetreten sein, um im Rhesus-System eine Erstsensibilisierung hervorzurufen. H a r t e m a n n, P e t e r s, D e l l e s t a b l e und D u p r e z arbeiteten nach einer eigenen Modifikation der Ausstrichmethode (B e t k e

und K l e i h a u e r) und wiesen in 32.7% der untersuchten Fälle fetale Erythrozyten im peripheren mütterlichen Kreislauf nach. Auch diese Autoren kamen zu einem signifikanten Unterschied in Fällen von ABO- und Rh-Inkompatibilität; auch hier lagen die positiven Ergebnisse deutlich niedriger. K l e i h a u e r und B r a n d t konnten in Blutaussstrichen bis 80 Tage nach der Geburt fetale Zellen im mütterlichen Venenblut nachweisen. G u n s o n gelang es mit der Alkalidenaturierung fetale Erythrozyten bis 70 Tage nach der Geburt und C o l e b a t c h mit dem gleichen Verfahren bis 6 Wochen post partum einen bis zu 2.3% erhöhten Hb-F-Spiegel festzustellen, der erst dann auf den Normalwert um 0.5% zurückging. Bei Rh-Inkompatibilität mit positivem Coombstest der Mutter lagen diese Grenzwerte bei höchstens 25 Tagen (K l e i h a u e r und B r a n d t).

Ein Zusammenhang zwischen transplazentarem Übergang fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf und Blutgruppenkonstellation bei Mutter und Kind läßt sich bei den eigenen Untersuchungen nicht erkennen, wie es G r e g e r und S t e e l e vermuteten. Sie wiesen fetale Erythrozyten von Kindern mit der Blutgruppe O öfter im peripheren Blut von A-Müttern nach. F r e d a

und G a r t e r konnten bei der Untersuchung von 575 Graviden ebenfalls eine unterschiedliche Permeabilität der Plazenta feststellen. Im peripheren Blut von Schwangeren der Blutgruppe O konnten sie früher fetale Zellen nachweisen als bei Frauen der Blutgruppen A und B. Bei 67% der O-Mütter, 34% der A- und 32% der B-Mütter hatten nach Angaben der Autoren fetale Erythrozyten die Plazenta passiert. Ein Unterschied besteht bei den eigenen Ergebnissen nicht.

Der Fet kann in jeder Phase seiner Entwicklung Blutverluste in den mütterlichen Kreislauf erleiden, in besonderem Maße jedoch unter der Geburt. Bei größeren Blutungen können sich sofort post partum die Zeichen einer schweren Anämie des Neugeborenen oder in schweren Fällen sogar die Symptome des posthämorrhagischen Schocks einstellen, die einer schnellen Therapie d.h. einer Bluttransfusion, bedürfen. Zunächst verliert das Kind sein Blut in den mütterlichen Teil der Plazenta (B i k k e n b a c h und K i v e l; K l i n e). Größere Mengen fetalen Blutes werden jedoch in das Retroplazentarhämatom übergehen. Hier werden regelmäßig in 1/4 bis 1/3 der Fälle kindliche Erythrozyten nachgewiesen (B i l l i c h; B e n z, P r e i s l e r und B e t k e; K ü n z e r sowie O e h l e r t, M i c h e l

und M o h r m a n n). Nach den Untersuchungen von O e h l e r t, M i c h e l und M o h r m a n n, die mit dem Alkalidenaturierungsverfahren nach S i n g e r, modifiziert nach K ü n z e r, arbeiteten, liegt der durchschnittliche Gehalt an fetalem Hämoglobin im retroplazentaren Hämatom bei 6.79%. In 29% der Fälle wurde dieser Wert zum Teil erheblich überschritten (O e h l e r t). Mit dem gleichen Verfahren konnten O e h l e r t, M i c h e l und M o h r m a n n in 13 von 35 Fällen unter der Geburt einen deutlichen Anstieg des fetalen Hämoglobins im mütterlichen peripheren Venenblut nachweisen. Bei allen Frauen kam es im Wochenbett zu einem Abfall der Hb-F-Werte im Venenblut. Diese Autoren versuchten auch den Nachweis fetales Hämoglobin enthaltender Erythrozyten im mütterlichen Venenblut mit der Ausstrichmethode nach K l e i h a u e r und B e t k e. Hierbei konnten sie in 33 von 75 untersuchten Fällen Hb-F-haltige Zellen finden. 19 dieser Frauen waren Rh-negativ. Bei 12 dieser Rh-negativen Mütter waren fetales Hämoglobin enthaltende Zellen feststellbar. B i l l i c h wies mit Hilfe von Ausstrichen, die er nach Giemsa färbte, in 7% fetale kernhaltige Erythrozyten nach. In Fällen von Rhesus-Inkompatibilität lag der durchschnittliche Anteil von fetalem Hämoglobin im Retroplazentarhämatom

bei 13-7% (O e h l e r t, M i c h e l und M a h r -
m a n n).

Aus diesen Untersuchungsergebnissen ergeben sich praktische Folgerungen. Um die Gefahr einer Sensibilisierung der Mutter während der Schwangerschaft herabzusetzen, müßte man übergetretenes Antigenmaterial zunächst nachweisen und es dann durch ein starkes Antiserum zerstören, bevor eine Sensibilisierung der Mutter möglich ist. Bereits 1943 fiel L e v i n e auf, daß unter den Eltern von Kindern mit Erythroblastose eine ABO-Inkompatibilität seltener, als zu erwarten, angetroffen wurde. R a c e und S a n g e r nahmen an, daß durch ABO-Unverträglichkeit fetale Erythrozyten kurz nach dem diaplazentaren Übergang im mütterlichen Blut von Isoagglutininen zerstört würden, bevor das Rh-Antigen wirken konnte. Auf Grund dieser Tatsache untersuchten F i n n, C l a r k e, D o n o h o e, M c' C o n n e l l, S h e p p a r d, L e h a n e und K u l k e 256 vorwiegend rh-negative Frauen unmittelbar post partum mit Hilfe der Ausstrichmethode nach B e t k e und K l e i h a u e r und erzielten in 30 Fällen ein positives Ergebnis. Traten mehr als 5 ml kindlichen Rh-positiven Blutes in den Kreislauf der Mutter über, so bildete die rh-negative Mut-

ter Rh-positive Antikörper. Im Rahmen dieser Untersuchungen injizierten die Autoren sechs männlichen freiwilligen Personen der Blutgruppe A rh 5 ml A Rh-positives Blut, dessen Erythrozyten mit Cr 32 markiert waren. Eine halbe Stunde später wurden drei dieser Personen 10 ml Anti-D-Serum mit einem Titer von 1:64 injiziert. Bei nachfolgenden Kontrollen in kurzen Intervallen wurde ein signifikanter Abfall der radioaktiven Erythrozyten festgestellt. Eine Sensibilisierung einer rh-negativen Mutter durch ein Rh-positives Kind könnte nach Ansicht der Autoren durch Gaben von Anti-D-Serum verhindert werden.

Außerdem besteht die Gefahr einer bedrohlichen Blutung des Kindes in die mütterliche Blutbahn, da sie zur Anämie des Kindes, zum posthämorrhagischen Schock und sogar zum intrauterinen Fruchttod führen kann (Wiener; Wickster; Chown; Novak; Koch; Klees und Schlagetter; Gehlert und Michel; Zeman, Jauja und Hajek; Biro, Fourier, Pauli, Chantraine, Devin-Genet, Salmon; Hickl). In jüngster Zeit wurde von anglo-amerikanischen Autoren mit Erfolg versucht, bei diagnostisch gesicherter fetomaternalen Transfusion

größeren Ausmaßes in rh-negativen Fällen eine intra-uterine Bluttransfusion in die Peritonealhöhle des Feten zwischen 31. und 34. Schwangerschaftswoche durchzuführen. Postpartal durchgeführte serologische Untersuchungen ließen erkennen, daß die Spendererythrozyten zum größten Teil vom fetalen Kreislauf rezipiert wurden (H o l m a n und K a r n i c k i; D u g g a n und T a y l o r). Wenn das Blut jedoch die Plazenta passiert hat und in den mütterlichen Kreislauf übergegangen ist, sind für den Nachweis solcher Blutübertritte die Ausstrichmethode, das Alkalidenaturierungsverfahren und serologische Untersuchungen heranzuziehen.

E) Zusammenfassung

Das periphere Venenblut von 90 Müttern wurde ohne Rücksicht auf das Alter und die Parität der Mütter und Komplikationen unter der Geburt unmittelbar post partum mit Hilfe des direkten und des indirekten Verfahrens der Differentialagglutination auf eventuell vorhandene fetale Erythrozyten untersucht, davon 53 Fälle nach der direkten und 37 Fälle nach der indirekten Methode. Bei der direkten Methode wurde in 11 Fällen ein positives Ergebnis erzielt, das entspricht 20.7%. Bei dem indirekten Verfahren wurden 4 Fälle als positives Ergebnis gewertet (10.8%). Zuverlässige Ergebnisse sind in erster Linie bei der direkten Methode zu erwarten. Bei Geburten mit geburtshilflichen Eingriffen oder Komplikationen, insgesamt 18 Fälle, war das Ergebnis 6mal positiv (33%).

Eine Anhängigkeit des transplazentaren Überganges fetaler Blutelemente ins mütterliche Blut von der Blutgruppenkonstellationen bei Mutter und Kind wurde in den vorliegenden Untersuchungen nicht gefunden.

F) L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Abrahamov, A., : Fetal hemoglobin in postmature
M. Salzberger und newborn infants
Y. M. Bromberg Amer. J. Clin. Path. 26 (1956)
146
- Ashby, W. J. : The determination of the length
of life of transfused blood
corpuscles in man
J. Exper. Med. 29 (1919) 267
- Ashby, W. J. : Study of transfused blood
J. Exper. Med. 34 (1921) 127
- Ashby, W. J. : Study of transfused blood
J. Exper. Med. 34 (1921) 147
- Bartholomew, R. A. : zit. nach Oehlert, G., J. E.
Mohrmann und C. F. Michel: Un-
tersuchungen zur Plazentapassa-
ge fetaler Blutelemente
Zbl. Gynäk. 82 (1960) 1544
- Beaven, G. H., : The haemoglobins of human foe-
tus and infant: Electrophoretic
H. Hoch und and spectroscopic differentia-
E. R. Holaday tion of adult and foetal types
Biochem. J., London 49 (1951)
374
- Benz, B., : Über das Vorkommen von kindli-
O. Preisler und chem Blut im Retroplazentarblut
K. Betke Klin. Wschr. 35 (1957) 1089
- Betke, K. : Die Hämoglobintypen des Menschen
Biochem. Z. 322 (1951) 374
- Betke, K. : Der menschliche und rote Farb-
stoff bei Fetus und reifem Or-
ganismus
Springer-Verlag, Berlin-Götting-
en-Heidelberg, 1954
- Betke, K. : Fetales Hämoglobin und fetale
Erythrozyten
Zweites Symposium über Struktur
und Funktion Berlin 1957
Medizinische, Stuttgart 25 (1957)
947
- Betke, K. : Das fetale Hämoglobin (HbF)
Blut, München 5 (1959) 137

- Batke, K.,
R. Deibel und
I. Schlicht : Anaemia neonatorum bei einem
Zwilling durch Blutverschiebung
in den anderen Zwilling
Mschr. Kinderheilk. 106 (1958)
468
- Batke, K. und
E. Kleihauer : Fetalen und bleibender Blutfarb-
stoff in Erythrozyten und Ery-
throblasten von menschlichen Fe-
ten und Neugeborenen
Blut 4 (1958) 241
- Batke, K. und
E. Kleihauer : Praktische Anwendung des Nach-
weises von HbF-haltigen Zellen
in fixierten Blutaussstrichen
Internist 1 (1960) 292
- Bickenbach, W. und
F. Kivel : Mikroskopische Untersuchungen an
Erythroblastoseplazenten
Arch. Gynäk. 177 (1950) 559
- Billich, R. : Über Blutaussstrichuntersuchungen
am retroplazentaren Hämatom zur
Frage der Durchlässigkeit der
Plazenta für korpuskuläre Blut-
elemente des Feten
Arch. Gynäk. 181 (1952) 500
- Biro, Z. : Fötomaternelle Transfusion. Neu-
geborenenanämie infolge Blutung
in den mütterlichen Kreislauf
Schweiz. med. Wschr. 91 (1961)
1621
- Bischoff, H. und
K. Breitländer : Klinischer und experimenteller
Beitrag zur Frage der Hämoglobin-
resistenz
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. Jena
40 (1927) 67
- Borum, A.,
H. O. Loyd und
T. R. Talbot : Possible fetal hemorrhage into
maternal circulation
J. Amer. med. Ass. 164 (1957)
1087
- Braun, W. : Das Vorkommen des fetalen Hämog-
lobins im Säuglings- und Kindes-
alter
Kinderärztl. Praxis, Leipzig 28
(1960) 561

- Breinl, F. und
F. Haurowitz : Chemische Untersuchungen des Prä-
zipitates aus Hämoglobin und An-
ti-Hämoglobin-Serum und Bemerkun-
gen über die Struktur der Anti-
körper
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.
172 (1930) 45
- Brinkman, R. und
J. H. P. Jonxis : Alkaline resistance and sprea-
ding velocity of foetal and adult
types of mammalian haemoglobin
J. Physiol. 88 (1936) 162
- Bromberg, Y. M.,
M. Salzberger und
A. Abrahamov : Transplacental transmission of
fetal erythrocytes with demon-
stration of fetal hemoglobin in
maternal circulation
Amer. J. Obstet. Gynec. 71 (1956)
672
- Bromberg, Y. M.,
M. Salzberger und
A. Abrahamov : Fetal blood in genital hemorrha-
ge due to placenta previa and
abruptio placentae
Lancet 272 (1957) 1277
- Brown, E. S. : Foetal erythrocytes in the mater-
nal circulation
Brit. med. J. II (1963) 1000
- Chernoff, A. I. und
K. Singer : Studies on abnormal hemoglobins.
IV. Persistence of fetal hemo-
globin in the erythrocytes of
normal children
Pediatrics 15 (1952) 469
- Chernoff, A. I. : Immunologic studies of hemoglo-
bins. I. The production of anti-
hemoglobin sera and their immu-
nologic characteristics
Blood 11 (1953) 399
- Chernoff, A. I. : Immunologic studies of hemoglo-
bins. II. Quantitative precipi-
tation test using anti-fetal he-
moglobin sera
Blood 11 (1953) 413
- Chernoff, A. I. und
L. L. Horton : Determination of fetal hemoglo-
bin in whole blood, using a mo-
dified alkali denaturation test
Amer. J. Clin. Path. 30 (1958)
204
- Chown, B. : Anemia from bleeding of fetus
into the mother's circulation
Lancet N.Y. 266 (1954) 1213

- Chown, B. : On a search for rhesus antibodies in very young fetus
Arch. Dis. Childh. 30 (1955) 232
- Chown, B. : The fetus can bleed. Three clinical pictures
Amer. J. Obstet. Gynec. 70 (1955) 1298
- Clark, T. L. und W. M. Jacoby : Isoimmunisation of the Rh-negative mother during the third stage of labor
Obstet. and Gynec. 23 (1964) 764
- Colebatch, J. H., D. Pitt und T. G. Maddison : Foeto-maternal transfusion. Another cause of post-haemorrhagic anaemia in the newborn
Med. J. Australia 13 (1956) 209
- Greger, . und . Steele : Human fetomaternal passage of erythrocytes
New Engl. J. Med. 256 (1957) 158
- Dacie, J. V. : The hemolytic anemias
Lancet N.Y. 267 (1954) 1160
- Dacie, J. V. und E. L. Mollison : zit. nach Mohrmann, J. E.: Sero-
logie in: Blutbildung und Blut-
umsatz beim Feten und Neugebore-
nen. I. Teil des Symposions
(Hämatologische und immunbiolo-
gische Probleme der Fetal- und
Neonatalperiode) in der Univ-
Frauenklinik Giessen am 13. u.
14. 5. 61
- Darrow, R. R., S. Nowakovsky und M. H. Austin : Specificity of fetal and adult
human hemoglobin precipitins
Arch. Path. Chicago 30 (1940) 873
- Drescher, H. und W. Künzer : Die Hämoglobintypen des Neuge-
borenen
Arch. Gynäk. 182 (1953) 696
- Duggan, E. R. und W. W. Taylor : Fetal transfusion in utero.
Report of a case
Obstet. and Gynec. 24 (1964) 12
- Eadie, G. S. und J. W. Brown : Red blood cells survival studies
Blood 8 (1953) 1110
- Falbe-Hansen, I. : The composition of the alkali
resistant haemoglobin fraction
in blood from normal human adults
Brit. J. Haemat. 7 (1961) 187

- Finn, R.,
C. A. Glarke,
W. T. A. Donohoe,
R. B. Mc Connell,
P. M. Sheppard,
D. Lehane und
W. Kulke : Experimental studies on the
prevention of Rh-haemolytic
disease
Brit. med. J. (1961) 1486
- Fisher, B. und
J. B. Hackney : Modifications in the alkali
denaturation test for fetal
hemoglobin
Amer. J. Clin. Path. 29 (1957)
48
- Fourier, A.,
A. Pauli,
M. Chantraine,
C. Devin-Genet und
C. Salmon : Anémie du nouveau-né par trans-
fusion foetomaternelle. A pro-
pos d'une observation
Pédiatrie 17 (1962) 417
- Freda, V. J. und
B. A. Carter : Placental permeability in the
human placenta for Anti-A and
Anti-B isoantibodies. Clinical
implications
Amer. J. Obstet. Gynec. 84 (1962)
1351
- Gallasch, E. H. : Beitrag zur Frage des Verblei-
bens mütterlicher Antikörper bei
erythroblastotischen Neugeborenen
Mschr. Kinderheilk. 105 (1957)
445
- Goodman, M. und
D. H. Campbell : Differences in antigenic speci-
fity of human normal adult, fe-
tal and sickle cell hemoglobin
Blood 11 (1953) 422
- Greinacher, I. : Zur Frage der Bildung von feta-
lem Hämoglobin nach der Geburt
Mschr. Kinderheilk. 102 (1954)
522
- Greinacher, I.,
E. Greinacher und
K. Betke : Spektrophotometrische Untersu-
chungen im Infrarot an fetalem
und bleibendem Blutfarbstoff des
Menschen
Naturwissensch. Berlin 40 (1953)
588
- Gruhn, I. : Untersuchungen über die Barriere-
funktion der Plazenta mit radio-
aktivem Phosphor unter normalen
Bedingungen bei der experimentel-
len Epilepsie
Zbl. Gynäk. 79 (1957) 1025

- Gunson, H. H. : Anemia in a newborn infant due to placental hemorrhage in utero
Amer. J. Dis. Child. 93 (1953) 84
- Gunson, H. H. : Neonatal anemia due to fetal hemorrhage into the maternal circulation
Pediatrics 20 (1957) 3
- Gunson H. H. : Nonhemolytic anemia of the newborn infant hemorrhage of fetal blood into the maternal circulation
J. Pediat. 54 (1959) 602
- Habelmann, G. : Die Erythroblastenenkernung unter normalen und pathologischen Umständen
Klin. Wschr. 21 (1942) 1005
- Hartemann, J.,
A. Peters,
P. Dellestable und
A. Duprez : La perméabilité placentaire aux hématies et ses conséquences néonatales
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. franc. 16 (1964) 188
- Haurowitz, E. : Die Hämoglobine des Menschen
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 232 (1935) 125
- Heidelberger, M. und : On the antigenic properties of hemoglobin
K. Landsteiner J. Exper. Med. 38 (1923) 561
- Hickl, E. J. : Das Krankheitsbild der fetomaternalen Transfusion
Münch. med. Wschr. 106 (1964) 71
- Hollingsworth, J. W. : Lifespan of fetal erythrocytes
J. Lab. Med. clin. 45 (1955) 469
- Holman, C. A. und : Intrauterine transfusion for haemolytic disease of the newborn
J. Karnicki Brit. med. J. (1964) 594
- Hosoi, T.,
S. H. Kashiwabara und
Y. Nakamura : The survival time of transfused erythrocytes of the newborns determined by serological method
Yokohama med. Bull. 10 (1959) 71
- Hosoi, T.,
J. Matsuchu,
T. Naito und
S. Shimizu : The fetal erythrocytes present in the maternal circulation before and after delivery
Yokohama med. Bull. 10 (1959) 275

- Huisman, Z. H., J. H. P. Jonxis und A. Dozy : Is fetal hemoglobin present in the blood of normal human adults? Biochem. biophysica acta N.Y. 38 (1955) 576
- Hurley, T. H. und R. Weisman : Studies in survival and separation of transfused red cells by differential agglutination compared to a method of differential hemolysis J. clin. Invest. 32 (1953) 576
- Javert, G. T. und G. Reiss : The origin and significance of microscopic intervillous coagulation hematomas (red infarcts) of the human placenta Surg. Gynec. Obstet. 94 (1952) 257
- Jervell, E. : Untersuchungen über die Lebensdauer der transfundierten roten Blutkörperchen beim Menschen Acta path. microbiol. scand. 1 (1924) 155
- Jones, A. R. und S. Siver : The detection of minor erythrocyte populations by mixed agglutinates Blood 13 (1958) 763
- Jonxis, J. H. P. : Foetal haemoglobin and erythroblastosis Nature 161 (1948) 850
- Keenan, H. G. S. und W. H. Pearse : Transplacental transmission of fetal erythrocytes Amer. J. Obstet. Gynec. 86 (1963) 1096
- Klees, E. und E. Schlagetter : Der posthämorrhagische Schock des Neugeborenen und seine Bedeutung für die Neugeborenensterblichkeit Arch. Gynäk. 189 (1956) 208
- Kleihauer, E., H. Braun und K. Betke : Demonstration von fetalem Hämoglobin in den Erythrozyten eines Blutaussstriches Klin. Wschr. 35 (1957) 637
- Kleihauer, E. und G. Brandt : Zur Lebensdauer fetaler Erythrozyten im mütterlichen Kreislauf nach fetomaternaler Transfusion. Klin. Wschr. 42 (1964) 458

- Kline, B. S. : Microscopic observations of the placental barrier in transplacental erythrocytotoxic anemia (Erythroblastosis fetalis) and in normal pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 56 (1948) 226
- Koch, F. : Über eine nichthämolytische Anämie bei Neugeborenen. Zugleich ein Beitrag zum posthämorrhagischen Schock des Neugeborenen
Münch. med. Wschr. 100 (1958) 1482
- Koch, F.,
E. Schlagetter und
W. Schneidt : Die Erythroblastämie des Neugeborenen. Ein morphologischer Beitrag zu einer Differentialdiagnose der Erythroblastosis fetalis unter besonderer Berücksichtigung des posthämorrhagischen Schocks des Neugeborenen
Mschr. Kinderheilk. 104 (1956) 11
- Körber, E. : Über Differenzen des Blutfarbstoffs Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1866
- Koloscho, P. I. : zit. nach Gruhn, I.: Untersuchungen über die Barrierenfunktion der Plazenta mit radioaktivem Phosphor unter normalen Bedingungen und bei der experimentellen Epilepsie
Zbl. Gynäk. 79 (1957) 1025
- Kook, K. : Vorkommen fetaler Erythrozyten im Retroplazentarblut bei normalen Geburten
Arch. Kinderheilk. 68 (1963) 16
- Kristoffersen, K.,
G. Jensen und
M. Felbo : Foetomaternal transplacental bleeding as a cause of neonatal anaemia and foetal death
Dan. med. Bull. 9 (1962) 132
- Kristoffersen, K.,
G. Jensen und
M. Felbo : Foetal erythrocytes and foetal haemoglobin in the blood of pregnant and nonpregnant subjects
Dan. med. Bull. 9 (1962) 203
- Krivit, W.,
R. Goodlin,
N. Ziegler und
R. Lienke : Fetomaternal transfusion as a cause of neonatal anemia
Arch. Dis. Childh. 34 (1959) 471

- Krüger, E. v. : Über die ungleiche Resistenz des Blutfarbstoffs verschiedener Tiere
Zschr. Biol. 6 (1888) 318
- Künzer, W. : Zur Verteilung des fetalen und reifen Hämoglobins auf die Erythrozyten des Neugeborenen
Öst. Z. Kinderheilk. 77 (1955) 268
- Künzer, W. : Untersuchungen zur Reifezeit der Retikulozyten von Neugeborenen, jungen Säuglingen und Frühgeborenen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Lebensdauer von Neugeborenenerythrozyten
Öst. Z. Kinderheilk. 77 (1955) 249
- Künzer, W. : Zur Bestimmung des fetalen Hämoglobins mittels Alkalidenaturierung
Klin. Wschr. 35 (1957) 940
- Künzer, W. : Zum Verhalten von Erwachsenen-hämoglobin (HbA) in Stärkegel nach Hochspannungselektrophorese
Klin. Wschr. 37 (1959) 1170
- Künzer, W. : Zur Auftrennung von fetalem Hämoglobin (HbF) in Stärkegel nach Hochspannungselektrophorese
Klin. Wschr. 38 (1960) 404
- Kunkel, H. G. und G. Wallenius : New hemoglobin in normal adult blood
Science 122 (1955) 288
- Kunkel, H. G. und A. G. Bearn : Minor hemoglobin components of normal human blood
Fed. Proc. 16 (1957) 760
- Landsteiner, K. : An agglutinable factor in human blood recognized by immun sera for Rhesus blood
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 43 (1940) 223
- Lehndorff, H. : Intrauterines Bluten von einem Zwilling in den anderen
Neue öst. Z. Kinderheilk. 6 (1961) 163

- Leinzinger, E. : Nachweis der diaplazentaren Durchlässigkeit bei placenta adhaerens
Wien. klin. Wschr. 69 (1957) 915
- Leopold, C. G. : zit. nach: Weippl, G. und D. Gamper: Posthämorrhagische Neugeborenenanämie
Wien. klin. Wschr. 72 (1960) 614
- Levine, P.,
E. M. Katzin und
L. Burnham : Isoimmunisation in pregnancy
J. Amer. med. Ass. 116 (1941) 825
- Levine, P. und
R. K. Waller : Erythroblastosis fetalis in the first-born
Blood 1 (1946) 143
- Lewi, S.,
T. K. Clarke,
P. Queritatz,
P. Walter und
M. Mayer : Les érythrocytes fœtaux dans la circulation maternelle
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. franc. 13 (1961) 535
- Mafels, . und
. Moleschott : zit. nach Mohrmann, J. E.: Sero-
logie in: Blutbildung und Blut-
umsatz beim Feten und Neugebore-
nen. I. Teil des Symposions (Hä-
matologische und immunbiologische
Probleme der Fetal- und Neonatal-
periode) in der Univ.-Frauenkli-
nik Giessen am 13. und 14. Mai
1961
- Mannherz, K. H. : Fetomaternale Blutung als Ursache
von Neugeborenenanämie
Zbl. Gynäk. 82 (1960) 1252
- Martius, G. : Die Pathogenese des Morbus hämo-
lyticus neonatorum
Thieme-Verlag, Stuttgart 1956
- Martius, G. : Histologische Untersuchungen der
Plazenta zur Frage der Pathoge-
nese des Morbus hämolyticus neo-
natorum
Zbl. Gynäk. 78 (1956) 2060
- Mengert, W. F.,
C. S. Rights,
C. R. Bates jr.,
A. F. Reid,
G. R. Wolf und
G. C. Nabors : Placental transmission of ery-
throcytes
Amer. J. Obstet. Gynec. 69
(1959) 678

- Mittelstrass, H. und : Zur Frage des plazentaren Erythrozytenübertrittes unter der Geburt. Untersuchungen mit radioaktiv markierten Erythrozyten
W. Horst
Klin. Wschr. 29 (1951) 412
- Mohrmann, J. E. : Serologie in: Blutbildung und Blutumsatz beim Feten und Neugeborenen. I. Teil des Symposiums (Hämatologische und immunbiologische Probleme der Fetal- und Neugeborenenperiode) in der Univ.-Frauenklinik Gießen am 13. und 14. Mai 1961
- Naeslund, J. und : zit. nach: O'Connor, W. J., G. Shields, S. Kohl und M. Sussman: The occurrence of anemia of the newborn in association with appearance of fetal hemoglobin in the maternal circulation
G. Nylin
Amer. J. Obstet. Gynec. 73 (1957) 768
- Nattan-Larrier, L. und : zit. nach Gruhn, I.: Untersuchungen über die Barrierenfunktion der Plazenta mit radioaktivem Phosphor unter normalen Bedingungen und bei der experimentellen Epilepsie
D. Grimard-Richard
Zbl. Gynäk. 79 (1957) 1025
- O'Connor, W. J., : The occurrence of anemia of the newborn in association with the appearance of fetal hemoglobin in the maternal circulation
G. Shields, S. Kohl und M. Sussman
Amer. J. Obstet. Gynec. 73 (1957) 768
- Oehlert, G. und : Fetales Hämoglobin beim Neugeborenen
C. F. Michel
32. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie 16. bis 20. 9. 1958 in Frankfurt/Main
- Oehlert, G. : Fetales Hämoglobin im retroplazentaren Hämatom.- 2. Akademische Tagung deutschsprechender Professoren und Dozenten für Geburtshilfe und Gynäkologie vom 30. 7. bis 1. 8. 1959 in Helsinki

- Oehlert, G. : Der Nachweis von fetalem Hämoglobin im Retroplazentarblut Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960) 589
- Oehlert, G., C. F. Michel und J. E. Mohrmann : Fetales Hämoglobin im retroplazentaren Hämatom Arch. Gynäk. 192 (1960) 656
- Oehlert, G. und C. F. Michel : Ursachen und Erkennung des posthämorrhagischen Schocks Neugeborener Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960) 1331
- Oehlert, G., J. E. Mohrmann und C. F. Michel : Untersuchungen zur Plazentapassage fetaler Blutelemente Zbl. Gynäk. 82 (1960) 1544
- Oehlert, G. und C. F. Michel : Fetales Hämoglobin beim Neugeborenen Arch. Gynäk. 193 (1961) 291
- Pearson, H. A. und L. K. Diamond : Fetomaternal transfusion Amer. J. Dis. Child. 97 (1959) 267
- Ponder, E. und P. Levine : Fetal and adult hemoglobins in blood of infants affected with hemolytic disease of newborn Blood 7 (1949) 1264
- Race, R. R. und F. Sanger : Die Blutgruppen des Menschen Thieme-Verlag, Stuttgart 1958
- Reilly, E. B. : zit. nach: Finn, R., C.A. Clarke, W. T. A. Donohoe, R. B. McConnell, P. M. Sheppard, D. Lehane und W. Kulke: Experimental studies on the prevention of Rh-haemolytic disease Brit. med. J. (1961) 1486
- Rucknagel, D. L. und A. I. Chernoff : Immunologic studies of hemoglobins. III. Fetal hemoglobin changes in the circulation of pregnant women Blood 10 (1955) 1092
- Schlegel, B. und H. Böttner : Untersuchungen zur Lebensdauer transfundierter Erythrozyten bei kranken Menschen Klin. Wschr. 29 (1951) 525
- Seelemann, K. : Erythrozyten- und Hämoglobinsatz im Zusammenhang mit der Geburt und im Verlaufe der ersten Lebensmonate Klin. Wschr. 34 (1955) 647

- Shiller, J. G. : Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from fetus to mother
Pediatrics 20 (1957) 7
- Singer, K.,
A. I. Chernoff und
L. Singer : Studies on abnormal hemoglobin.
I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hemolytic disorders by means of alkali denaturation
Blood 6 (1951) 413
- Singer, K.,
A. I. Chernoff und
L. Singer : Studies on abnormal hemoglobin.
II. Their identification by means of the method of fractional alkali denaturation
Blood 6 (1951) 429
- Taylor, W. G. und
G. Kullman : The detection of fetal erythrocytes in blood smears
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 68 (1961) 261
- Temperini, P. und
F. Autuori : Ricerche sperimentali sulla possibilita di rintracciare globuli rossi fetali nel circolo materno
Quad. Clin. ostet. ginec. 16 (1961) 1097
- Todd, G. und
R. G. White : Proc. roy. Soc. Med. 84 (1911) 255
zit. nach: Mohrmann, J. E.: Sero-
logie in: Blutbildung und Blut-
umsatz beim Feten und Neugebore-
nen. I. Teil des Symposions (Hä-
matologische und immunbiologi-
sche Probleme der Fetal- und Neo-
natalperiode) in der Univ.-Frau-
enlinik Giessen am 13. und 14.
Mai 1961
- Vacchio, F. : Sulla resistenza dell'emoglobina
alla denaturazione alcalina in
alcune sindrome emopatiche
Pediatria, Napoli, 54 (1946) 545
- Vacchio, F. und
E. Barbagello : Ricerche serologiche sul potere
antigene di taluni tipi di em-
oglobina humana normali e pato-
gici
Pediatria, Napoli, 58 (1950) 481

- Volkheimer, G. und
H. John : Diaplazentarer Übertritt groß-
korpuskulärer Elemente
Zbl. Gynäk. 84 (1962) 1529
- Wearn, J. T.,
S. Warren und
O. Ames : zit. nach: Mohrmann, J. E.: Sero-
logie in: Blutbildung und Blut-
umsatz beim Feten und Neugeborenen.
I. Teil des Symposiums (Hä-
matologische und immunbiologische
Probleme der Fetal- und Neugebo-
renenperiode) in der Univ.-Frau-
enklinik Giessen am 13. und 14.
Mai 1961
- Weiner, W.,
R. M. Child,
J. M. Garvie und
W. H. Peek : Foetal cells in the maternal cir-
culation during pregnancy
Brit. med. J. 2 (1958) 770
- Weippl, G. und
D. Gamper : Posthämorrhagische Neugeborenen-
anämie
Wien. klin. Wschr. 72 (1960) 614
- White, F. D. und
A. Kerr : The effect of various denaturants
on the hemoglobins of adult and
cord blood. I. Comparative rates
of denaturation.
Canad. J. Biochem. Physiol. 35
(1957) 273
- Wickster, G. Z. : Posthemorrhagic shock in the
newborn
Amer. J. Obstet. Gynec. 63 (1952)
524
- Wiener, A. S. : Diagnosis and treatment of an-
emia of newborn caused by occult
placental hemorrhage
Amer. J. Obstet. Gynec. 56 (1948)
717
- Wimhöfer, H.,
J. Schneider und
F. Leidenberger : Untersuchungen über die Ein-
schwemmung fetaler Erythrozyten
in den mütterlichen Kreislauf
bei Spontangeburt und geburts-
hilflichen Eingriffen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22
(1962) 589
- Zeman, I.,
V. Jouja und
M. Hajek : Newborn anemia after occult
transplacental hemorrhage
Csl. Pediatr. 13 (1958) 729
- Zilliacus, H. : Human embryo haemoglobin
Nature 188 (1960) 1202

- Zilliacus, H. : Fetales Hämoglobin
Med. Welt 35 (1961) 1751
- Zilliacus, H.,
E. Vartiainen und
A. M. Ottelin : Adult haemoglobin in the blood
of very young human embryos
Nature 193 (1962) 386
- Zinsser, H. H. : Electrophoretic studies on hu-
man hemoglobin in the premature
and newborn
Arch. Biochem. 38 (1952) 195
- Zipursky, A.,
A. Hull,
F. D. White und
L. G. Israels : Fetal erythrocytes in the ma-
ternal circulation
Lancet , London, 277 (1959) 451
- Zipursky, A.,
J. Pollock,
P. Neelands,
B. Chown und
L. G. Israels : The transplacental passage of
fetal red blood-cells and the
pathogenesis of Rh-immunisation
during pregnancy
Lancet, London, (1963) 489

L e b e n s l a u f

Am 6. April 1937 wurde ich, Hans Joachim Plock, als erstes von vier Kindern des Pfarrers Valentin Plock und seiner Ehefrau Alice Else in Klein-Karben Krs. Friedberg geboren. 1943 wurde ich in Klein-Karben eingeschult. Im gleichen Jahr fiel mein Vater in Rußland. Von 1948 an besuchte ich das Landgraf Ludwigs-Gymnasium in Giessen und legte dort am 1. März 1957 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1957 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Philipps-Universität zu Marburg. Von dort wechselte ich nach zwei Semestern an die Justus Liebig-Universität zu Giessen über. Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz, wo ich im Frühjahr 1960 das Physikum bestand. Die klinischen Semester belegte ich wieder an der Justus Liebig-Universität zu Giessen. Hier legte ich im Sommer 1963 das medizinische Staatsexamen ab. Bisher war ich als Medizinalassistent an der Universitäts-Frauenklinik Giessen, auf der inneren Abteilung des Katholischen Krankenhauses Essen-Borbeck und auf der chirurgischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses der Inneren Mission in Bad-Dürkheim/Pfalz tätig. Die restlichen Monate der Medizinalassistentenzeit leistete ich zur Zeit an der Medizinischen Universitätsklinik Giessen ab.

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gleßen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546